Institut royal des Sciences naturelles de Belgique

BULLETIN

Tome XXXIII, n° 6
Bruxelles, février 1957.

Koninklijk Belgisch Instituut voor Natuurwetenschappen

MEDEDELINGEN

Deel XXXIII, nr 6
Brussel, februari 1957.

# RECHERCHE D'UNE LIAISON GENETIQUE EVENTUELLE ENTRE LE CANCER ET LES GROUPES D'ISO-AGGLUTINATION SANGUINE DU SYSTEME A, B, R,

par Nicole PETIT-MAIRE (1) (Paris).

## I. — HISTORIQUE.

En 1921, W. ALEXANDER comparait les fréquences des phénotypes des groupes d'iso-agglutination sanguine du système A, B, R (I, II, III, IV) chez des tuberculeux, des syphilitiques, des tétaniques, des cancéreux et des personnes saines. Il signalait que les sujets des groupes AB et B semblaient plus prédisposés au cancer que les sujets A et O.

La même année, J. A. BUCHANAN et E. T. HIGHLEY ne trouvaient aucun rapport entre les groupes sanguins et quelque maladie que ce fût.

En 1925, E. W. JOHANNSEN, comparant les fréquences de Danois normaux et de Danois cancéreux, observait que les pourcentages des A et des AB étaient plus élevés chez les cancéreux. Il notait un écart très grand entre les fréquences relevées chez des femmes saines et celles relevées chez des femmes atteintes de cancers génitaux.

En 1927, M. EINAUDI reprenait la question en comparant ses propres chiffres, recueillis à Turin, à ceux de Mino et Cavalieri et à ceux d'Alexander. Il déclarait ne trouver absolument aucune différence entre les pourcentages de phénotypes des personnes saines et ceux des cancéreux.

M. MATOUSEK, en 1935, signalait, après avoir étudié un petit groupe de femmes cancéreuses, que les cancers du sein se rencontraient surtout chez les femmes du groupe O. Selon lui, les sujets O semblaient être, en général, plus prédisposés aux cancers de toutes sortes que les A, B ou AB.

(1) Attachée au Centre national de la Recherche scientifique.

En 1937, A. GOLDFEDER et J. FERSHING étudiaient 300 cancéreux et remarquaient une légère différence entre la distribution normale des fréquences de ABR et celle trouvée dans le groupe malade. Ils concluaient à la nécessité d'examiner un plus grand nombre de cas pour trancher la question.

P. HOCHE et P. MORITSCH, O. THOMSEN, O. HIRSCHFELD et H. HITTMAIR avaient également publié des opinions contradictoires sur la question, à cette époque.

En 1937, P. MOUREAU, étudiant l'influence des maladies sur la répartition des groupes sanguins, a traité statistiquement les fréquences de 200 cancéreux. Il a montré que, si certaines différences notables apparaissaient lorsque l'on comparait la fréquence des gènes p, q, r, chez les cancéreux à celle de la population totale, ces différences n'étaient pourtant pas significatives statistiquement, en raison du trop petit nombre de sujets examinés.

R. HUGUENIN et P. DELAGE étudièrent un groupe de 300 cancéreux; I. AIRD et H. BENTALL, en 1953, limitant leur enquête au cancer de l'estomac, trouvaient chez les cancéreux un pourcentage de A plus élevé et un pourcentage de O moins élevé que dans un échantillon contrôle non cancéreux.

Nombre d'autres auteurs ont également abordé la question dont nous allons traiter ici : elle a donc été déjà largement débattue sans que jamais l'on ait, jusqu'à présent, à notre connaissance, travaillé sur un groupe de cancéreux excédant quelques centaines. On a souvent comparé des échantillons cancéreux à des contrôles dont l'origine était mal établie : les variations géniques observées étaient peut-être dues à des différences de provenance géographique et de distribution ethnique.

Nous avons essayé, dans ce travail, de comparer deux échantillons (cancéreux et sains) présentant les garanties suivantes :

— lésions néoplasiques certaines,
— origine géographique commune, et en même proportion relative des deux échantillons,
— nombre le plus élevé possible de témoins et de cancéreux,
— contrôle statistique des chiffres obtenus.

## II. — FRÉQUENCE DES GÈNES p, q, r, CHEZ 1.000 CANCÉREUX BELGES.

Nous avons relevé les groupes sanguins (système A, B, R) de 1.000 cancéreux, étant ou ayant été hospitalisés à Bruxelles, à l'Institut Bordet ou à l'Hôpital Saint-Pierre.

La détermination du phénotype $\overline{A}$, $\overline{B}$, $\overline{AB}$ ou $\overline{O}$ des malades a été effectuée uniquement par le laboratoire du service de Transfusion sanguine de l'Hôpital Saint-Pierre. Elle est entourée de toutes les garanties possibles d'exactitude. On n'a pas tenu compte des résultats d'analyses effectuées par d'autres laboratoires, ou communiquées indirectement.

Seuls ont fait partie de l'échantillon les malades atteints d'une lésion certainement néoplasique, confirmée par biopsie ou autopsie, ne laissant aucun doute sur la malignité des cellules. Tous les cas douteux ont été éliminés.

On connaît la région d'origine, en Belgique, de chaque malade cancéreux compris dans l'échantillon.

L'échantillon cancéreux total est constitué de la façon suivante :

| | |
|---|---|
| Cancers du sein ... ... ... ... ... ... ... ... ... ... ... ... ... ... | 143 |
| Cancers génitaux féminins ... ... ... ... ... ... ... ... ... ... ... ... | 270 |
| Cancers gastriques ... ... ... ... ... ... ... ... ... ... ... ... ... | 99 |
| Cancers du tube digestif (divers) ... ... ... ... ... ... ... ... ... | 137 |
| Cancers pulmonaires... ... ... ... ... ... ... ... ... ... ... ... ... | 126 |
| Cancers divers : leucémies, myélomes, sarcomes, peau, neurofibromatoses, etc. ... ... ... ... ... ... ... ... ... ... ... ... ... | 225 |
| Total ... ... ... | 1.000 |

On a calculé (2) la fréquence p, q, r des gènes pour le groupe total, ainsi que pour chaque échantillon de cancéreux, présentant la même localisation de la lésion :

| Groupe | n | % de $\overline{AB}$ | % de $\overline{B}$ | % de $\overline{O}$ | % de $\overline{A}$ | p | q | r | D | Test $X^2$ de D |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Total ... ... | 1.000 | 3,6 | 9,1 | 43,7 | 43,6 | 0,273 | 0,065 | 0,660 | 0,001 | 0,075 |
| Org. gén. fem. ... | 270 | 2,9 | 7,7 | 43,3 | 45,9 | 0,286 | 0,056 | 0,658 | 0 | 0 |
| Tube digestif ... ... | 236 | 4,2 | 11,8 | 41,9 | 41,9 | 0,268 | 0,085 | 0,647 | 0 | 0 |
| Sein ... ... | 143 | 3,4 | 4,8 | 44,7 | 46,8 | 0,295 | 0,043 | 0,660 | 0,009 | 1,207 |
| Poumon ... | 126 | 4,7 | 7,9 | 46,0 | 41,2 | 0,264 | 0,066 | 0,668 | 0,011 | 1,190 |

Le test $\chi^2$ appliqué à la correction D d'une première estimation de la fréquence des gènes montre qu'il y a accord entre les fréquences phénotypiques observées et l'hypothèse génétique. On a choisi comme seuil de signification de $\chi^2$, à un degré de liberté, la probabilité de 0,05.

## III. — Fréquence p, q, r des gènes dans un groupe témoin non cancéreux convenablement choisi.

Nous n'avons pas jugé convenable de comparer à notre échantillon cancéreux un groupe témoin ne présentant pas exactement la même répartition régionale que le groupe malade, composé de sujets originaires de toutes les provinces de Belgique.

(2) Stevens, W., 1950.

Nous avons, pour calculer une fréquence témoin statistiquement valable à chaque groupe cancéreux considéré, utilisé les fréquences géniques recueillies dans les différentes régions de Belgique pour un précédente enquête (3).

On a ainsi opposé à chacun des groupes de cancéreux considérés, une fréquence témoin calculée sur un échantillon de 10.314 Belges d'origine connue. Chaque groupe témoin sain comporte le même pourcentage de Belges de chacune des provinces (Bruxelles, Brabant wallon, Hainaut, Namur, Liège, Anvers, Brabant flamand, Flandre occidentale, Flandre orientale, Limbourg, Luxembourg) que le groupe cancéreux auquel on l'oppose. Toute erreur due à des différences régionales ethniques de répartition des gènes est ainsi évitée dans la mesure du possible.

Voici les fréquences de gènes que l'on a comparées deux à deux statistiquement, afin de déterminer s'il existait réellement une différence significative entre la fréquence p, q, r des gènes chez les Belges sains et les Belges cancéreux.

| | Cancéreux | | | | Témoins sains | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | p | q | r | n | p | q | r |
| Groupe total ... ... ... | 1.000 | 0,273 | 0,065 | 0,660 | 10.314 | 0,263 | 0,064 | 0,671 |
| Org. gén. fém. ... ... | 270 | 0,286 | 0,056 | 0,658 | 10.314 | 0,264 | 0,062 | 0,671 |
| Tube digestif ... ... ... | 236 | 0,268 | 0,085 | 0,647 | 10.314 | 0,261 | 0,065 | 0,671 |
| Sein ... ... ... ... ... | 143 | 0,295 | 0,043 | 0,660 | 10.314 | 0,262 | 0,064 | 0,671 |
| Poumon ... ... ... ... | 126 | 0,264 | 0,066 | 0,668 | 10.314 | 0,263 | 0,064 | 0,670 |

## IV. — Comparaison des fréquences de p, q, r, chez les Belges cancéreux et les Belges sains.

On a comparé les séries cancéreux-témoins deux à deux par la méthode indiquée par W. Stevens (4) s'appliquant aux calculs relatifs à la répartition des groupes sanguins du système A, B, R.

Le test $\chi^2$ de signification, appliqué aux différences constatées dans la répartition des fréquences p, q, r, entre les sujets cancéreux et les sujets sains, donne les résultats suivants :

(3) Petit-Maire, N., 1956.
(4) Stevens, W., 1950.

| Séries comparées | $X^2$ (2 degrés liberté) | Conclusions de l'enquête statistique |
|---|---|---|
| Groupe cancéreux total / Témoin | 0,885 | Les différences observées entre chacun des couples de deux séries ne sont pas significatives statistiquement. On a choisi comme seuil de signification la probabilité de 0,05. Les différences observées entre les fréquences p, q, r, ont toute chance d'être dues au hasard. Elles ne doivent donc pas être prises en considération. |
| Cancéreux Org. gén. fém. / Témoin | 1,383 | |
| Cancéreux Tube digestif / Témoin | 3,123 | |
| Cancéreux Sein / Témoin ... ... | 3,221 | |
| Cancéreux Poumon / Témoin ... | 0,017 | |

## Conclusions.

Il n'existe aucune différence significative entre les fréquences p, q, r, observées chez les cancéreux et les non-cancéreux des deux échantillons considérés, toute proportion génique régionale ayant été respectée.

Evidemment, seule la comparaison entre le groupe cancéreux total de 1.000 individus et son témoin (10.314 individus) peut être satisfaisante vu le grand nombre de cas considérés. L'on peut se permettre de dire que les cancéreux pris en général, sans distinction de localisation de la lésion, ne se distinguent absolument pas de la population saine. Il est donc impossible, d'après cette enquête, d'établir une liaison quelconque entre les gènes p, q, r, et le cancer.

En ce qui concerne le rapport possible entre certaines formes de cancer et le système sanguin A, B, R, il nous a été également impossible de l'établir : il faudrait travailler, là aussi, sur au moins un millier de sujets présentant chacun des localisations cancéreuses les plus courantes, pour trancher la question. Les conclusions de cette partie de notre enquête ne peuvent donc être définitives.

Je me fais un plaisir de remercier le docteur F. Twiesselmann, chef du laboratoire d'Anthropologie et de Préhistoire de l'Institut royal des Sciences naturelles de Belgique, à Bruxelles, et professeur à l'Université libre de Bruxelles, le docteur J. Hiernaux, chercheur à l'Institut pour la Recherche scientifique en Afrique centrale (I. R. S. A. C.), le professeur A. Claude, directeur de l'Institut Bordet, le docteur H. Tagnon, chef du service de médecine à l'Institut Bordet, le professeur L. Deloyers, chef du Service de Chirurgie de l'Hôpital Saint-Pierre, le docteur A. Dumont, chef de Département à l'Hôpital Saint-Pierre, le docteur P. O. Hubinont, adjoint au Service de Gynécologie-Obstétrique de l'Hôpital Saint-Pierre, le professeur P. Moureau, de l'Université de

Liège, le professeur F. De Rom, de l'Université de Gand, le professeur G. Bruynoghe, de l'Université de Louvain, le docteur Y. Kenis, de l'Institut Bordet, et tous ceux à qui je dois d'avoir pu réaliser cette enquête.

Je remercie également M. R. Vandervoort, de l'Institut royal des Sciences naturelles de Belgique, qui m'a aidée à effectuer les calculs dont les résultats sont repris dans ce travail.

## Résumé.

La fréquence des gènes A-B-R d'un échantillon de 1.000 Belges cancéreux ne diffère pas statistiquement de celle d'un groupe témoin pondéré en vue de compenser les différences de fréquence dues à la diversité des régions d'origine.

Il demeure douteux, en raison du petit nombre de sujets examinés, qu'il existe un rapport entre certaines formes de cancer et le système A-B-R. Ce rapport n'apparaît pas dans le présent travail.

## Index bibliographique.

Aird, I. & Bentall, H.

1953. *A relationship between cancer of stomach and the A, B, O blood group.* (Brit. Med. 5, vol. I, pp. 799-801.)

Alexander, W.

1921. *An inquiry into the distribution of the blood groups in patients suffering from malignant disease.* (Brit. Journ. of Exp. Path., vol. 2, pp. 66-69.)

Buchanan, J. A. & Highley, E. T.

1921. *The relationship of blood groups to disease.* (Brit. Journ. of Exp. Path., vol. 2, pp. 247.)

Einaudi, M.

1927. *Ricerche sugli eventuali rapporti fra tumori e gruppi sanguigni.* (Minerva Med., vol. 7, p. 80.)

Goldfeder, A. & Fershing, J.

1937. *Iso-agglutinins in association with malignant growth.* (Am. Journ. Cancer, vol. 29, p. 307.)

Hirschfeld, O. & Hittmair.

1926. *Ueber Blutgruppenbestimmungen bei Krebskranken.* (Med. Klin., vol. 22, p. 1494.)

Hubinont, P. O. & Massart-Guiot, Th.

1952. *Fréquence des gènes conditionnant la distribution des groupes sanguins des systèmes ABO, MN et CDE (Rh) dans la population bruxelloise.* (C. R. Soc. Biol., vol. CXLVI, p. 330.)

Johannsen, E. W.

1925. *Classement de sujets affectés de tumeurs malignes selon les iso-agglutinines de leur sang.* (C. R. Soc. Biol., vol. 92, p. 112.)

MATOUSEK, M.
1935. *Tumeurs malignes des parties génitales et répartition des groupes sanguins.* (Bratisl. Lekars. Listy, vol. XV, 3.)

MOUREAU, P.
1935 et 1937. *Les facteurs d'individualisation du sang humain.* (Rev. B. Sc. Med., vol. 7, Ann. Med. leg., vol. 17.)

PETIT-MAIRE, N.
1956. *Comparaison de la fréquence des gènes p, q, r, dans la population belge des 9 provinces et de Bruxelles.* (Bull. de l'Inst. royal des Sc. nat. de Belgique.)

STEVENS, W.
1950. *Statistical analysis of the A, B, O blood groups.* (Hum. Biol., vol. 22, p. 191.)

INSTITUT ROYAL DES SCIENCES NATURELLES DE BELGIQUE.

AD. GOEMAERE, Imprimeur du Roi, 21, rue de la Limite, Bruxelles